

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 63-301822  
(43)Date of publication of application : 08.12.1988

---

(51)Int.CI. A61K 31/505  
A61K 9/08  
// A61K 47/00  
A61K 47/00  
A61K 47/00

---

(21)Application number : 62-137921 (71)Applicant : EISAI CO LTD  
(22)Date of filing : 01.06.1987 (72)Inventor : KATOU AKIYOSHI  
KOYAMA NORITOSHI  
WATANABE SUMIO  
MIYAKE YASUO

---

## (54) EYE DROP PROMOTING CORNEAL PERMEATION

### (57)Abstract:

**PURPOSE:** To obtain the titled dye drop, having a high distribution ratio of octanol/water and improved corneal permeability and useful as a remedy for cataract, by blending bunazosins with a specific alkylsulfonic acid, phosphoric acid or citric acid or salt thereof.

**CONSTITUTION:** Bunazosin or prazosin has about 2 distribution ratio of octanol/ water indicating corneal permeability within a high pH region and corneal permeability can be assumed as good. The distribution ratio within a region of pH ≤8 for an eye drop is not high. Biologically acceptable anions (paired ions) are used to form a stable complex with the bunazosin or prazosin and regulate the distribution ratio of octanol/water. That is the aimed eye drop having improved permeability of biomembranes is obtained by blending bunazosin, etc., with a 6W10C straight-chain fatty acid (e.g. caproic acid) 6W10C alkylsulfonic acid, phosphoric or citric acid or salts thereof.

---

### LEGAL STATUS

[Date of request for examination]  
[Date of sending the examiner's decision of rejection]  
[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]  
[Date of final disposal for application]  
[Patent number]  
[Date of registration]  
[Number of appeal against examiner's decision of rejection]  
[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]  
[Date of extinction of right]

## ⑫ 公開特許公報 (A)

昭63-301822

⑩ Int.CI. <sup>1</sup> A 61 K 31/505 9/08 // A 61 K 47/00	識別記号 A B L 3 0 2 3 1 2 3 2 0	庁内整理番号 7431-4C V-6742-4C E-6742-4C	⑪ 公開 昭和63年(1988)12月8日 審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)
--	--	---	--

⑬ 発明の名称 角膜透過促進点眼剤

⑭ 特願 昭62-137921

⑮ 出願 昭62(1987)6月1日

⑯ 発明者 加藤 晃良	茨城県筑波郡谷田部町松代5-2-27
⑯ 発明者 小山 典利	茨城県北相馬郡守谷町久保ヶ丘3-15-5
⑯ 発明者 渡辺 純男	茨城県筑波郡谷田部町稻荷前9-6 ヴイラエスパワール 301
⑯ 発明者 三宅 康夫	茨城県筑波郡谷田部町春日2-20-5 つくばねハイツ 202
⑯ 出願人 エーザイ株式会社	東京都文京区小石川4丁目6番10号
⑯ 代理人 弁理士 古谷 銀	

## 明細書

## 1. 発明の名称

角膜透過促進点眼剤

## 2. 特許請求の範囲

1. ブナゾシン又はプラゾシンに、炭素数6～10の直鎖脂肪酸、炭素数6～10のアルキルスルホン酸、リン酸又はクエン酸、或いはこれらの塩を配合してなる角膜透過促進点眼剤。

## 3. 発明の詳細な説明

## (産業上の利用分野)

本発明は角膜透過促進点眼剤に関し、詳しくは角膜透過性の良好なブナゾシン又はプラゾシン含有点眼剤に関する。

## (従来の技術及びその問題点)

ブナゾシン又はプラゾシンは抗圧剤として知られており、現在経口投与により用いられている。

これらの薬物は微量で著名な薬理効果を示すため、非経口的な投与法も有効な治療手段となる可能性がある。例えば眼科領域において、ブ

ナゾシンのα<sub>1</sub>-ブロッカーを点眼投与した場合、有意な眼内圧低下作用が認められたことから、眼内障の治療薬としての開発の可能性が考えられる。

このような利用を考えた場合、局所的な作用（例えば眼内圧低下）と全身的な作用（抗圧作用）が分離されることが望ましい。このためには局所での生体膜透過性の優れていることが必要となる。

角膜透過性とオクタノール／水の分配率とに相関関係があり、オクタノールへの溶解性が大きいものほど角膜透過性が大きいことが報告されている (Journal of Pharmaceutical Sciences, 67(6), 786(1978))。ブナゾシンはpKaが7.6で高いpH域ではオクタノール／水の分配率が約2となり、角膜透過性の良いことが予想されるが、通常点眼剤として用いられるpH 8以下の領域ではこの分配率が高くなく、ブナゾシンを点眼剤として用いる場合には改善の余地がある。

## (問題点を解決するための手段)

本発明者らは上記の問題点を解決すべく锐意研究の結果、生体が許容し得るアニオン（ペアードイオン）を用いてブナゾシン又はプラゾシンとの安定なコンプレックス又は塩を形成させ、オクタノール／水の分配率を約2程度に調整することにより、生体膜の透通性を改善し、ブナゾシン又はプラゾシンを含有する有効な点眼剤が得られることを見出し本発明に到った。

即ち、本発明は、ブナゾシン又はプラゾシンに、炭素数6～10の直鎖脂肪酸、炭素数6～10のアルキルスルホン酸、リン酸又はクエン酸、或いはこれらの塩を配合してなる角膜透通促進点眼剤を提供するものである。

本発明に用いられる炭素数6～10の直鎖脂肪酸としては、カプロン酸、カブリル酸、カブリノン酸等が挙げられる。また炭素数6～10のアルキルスルホン酸としてはヘキシルスルホン酸、オクチルスルホン酸、デシルスルホン酸等が挙げられる。

本発明の点眼剤中のブナゾシン又はプラゾシ

ンの配合量は0.001～0.5重量%が好ましい。またブナゾシン又はプラゾシンと酸類との配合割合は、モル比で1：1が好ましい。

本発明の点眼剤には、上記必須成分の他に公知の点眼剤に用いられる界面活性剤、安定剤、保存剤、防腐剤等を適宜配合することができる。

#### 〔実施例〕

以下に、本発明の効果を一層明らかにするために実験例及び実施例を示すが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

#### 実験例1

ブナゾシン2.4mM(0.1%)水溶液に、表1に示す各種の酸を、ブナゾシン：酸類のモル比が1：1となるように配合し、そのオクタノール／水の分配率を測定した。但し、NaOH又はHClで全てpH7.5に調節した。

結果を表1に示す。

表 1

試料 No.	酸 の 種 類	オクタノール／水の 分配係数 log P'
1	無 添 加	0.213
2	R-COOH R=CH <sub>3</sub>	0.186
3	R=C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0.579
4	R=C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1.403
5	R=C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	2.179
6	R=C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	2.402
7	R-SO <sub>3</sub> H R=C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0.269
8	R=C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	0.565
9	R=C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	1.689
10	R=C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	沈殿が生じた
11	R=ナフチル基	0.397
12	R=カンファー基	0.20
13	リン酸	0.956
14	クエン酸	0.99
15	フマル酸	0.06
16	コハク酸	0.47
17	リソゴ酸	0.26
18	グルコン酸	-0.06
19	酒石酸	0.23
20	乳酸	0.10
21	アスコルビン酸	-0.35
22	マレイン酸	0.76

注) 試料No.4, 5, 6, 8, 9, 13, 14 が本発明  
試料である。

第1表から明らかな如く、本発明試料はオクタノール／水の分配率が大きく、従って角膜透通性が大きいことがわかる (Journal of Pharmaceutical Sciences, 67(6), 786(1978) 参照)。

#### 実験例2

直鎖脂肪酸の炭素数の角膜透通に及ぼす影響を調べるために下記に示す方法により in Vitro 角膜透通実験を行った。

#### <実験液の調製>

ブナゾシン2.4mM(0.1%)水溶液に、各種直鎖脂肪酸(R-COOH)のRをC<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>まで変えたものを、ブナゾシン：直鎖脂肪酸のモル比が1：1となるように配合し、更にNaOH又はHClによりpHを6.5及び7.5に調整して実験液を作成した。

#### <in Vitro 角膜透通実験>

第1図に示すようなセル1に家兔からの摘出角膜2を固定し、片側に人工房水3、もう一方に実験液4を入れ、各実験液の角膜透通係数を求めた。

結果を第2図に示す。

第2図から明らかなように、RがC<sub>5</sub>～C<sub>9</sub>即ち炭素数6～10の直鎖脂肪酸が良好な透過性を示し、又、pH7.5の方が透過性が優れていることがわかる。

#### 実験例3

酸類自身が角膜を傷付けていないことを証明するために、以下に示す3種類の方法により、実験例2と同様なin Vitro角膜透過実験を行った。

結果を第3図に示す。

#### 方法-1

ブナゾシン2.4mM(0.1%)水溶液にカプリル酸ナトリウムを、ブナゾシン：カプリル酸ナトリウムのモル比が1:1となるように配合した溶液を実験液とした。

#### 方法-2

方法-1の溶液からカプリル酸ナトリウムを除いたブナゾシンのみの水溶液を実験液とした。

ブナゾシンの代わりにブラゾシンを用い、ブラゾシン2.4mM(0.1%)水溶液にカプリル酸ナトリウムを、ブラゾシン：カプリル酸ナトリウムのモル比が1:1となるように配合した溶液、及びカプリル酸ナトリウム無添加の溶液を実験液として、実験例2と同様にin Vitro角膜透過実験を行った。

結果を表2に示す。

表 2

酸	角膜透過定数 (n=5の平均±S.E.)
無 添加	0.91±0.09 cm · sec <sup>-1</sup>
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> COONa	4.28±0.92

#### 実験例6 (in vivo)

塩酸ブナゾシン	0.5 g
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> COONa	0.2
グリセリン	2.3
NaOH	適量
滅菌精製水	全 100 mL

#### 方法-3

まずカプリル酸ナトリウム水溶液で角膜の上皮側を30分間インキュベートした後、生理食塩水でよく洗浄し、その後、方法-2と同様のブナゾシン水溶液を加えた。

第3図の結果から明らかなように、方法-1の透過性が良好で、方法-2と3は透過性がほとんど変わらないことから、角膜に酸が作用するのではなく、ブナゾシンと酸とがコンプレックスを作ったために透過性が上がったことがわかる。

#### 実験例4

ブナゾシンとカプリル酸ナトリウムとのモル比を種々変えて、実験例2と同様にin Vitro角膜透過実験を行った。

結果を第4図に示す。

第4図から明らかなようにブナゾシンとカプリル酸ナトリウムとはモル比1:1の添加が最も好ましいことがわかる。

#### 実験例5

上記組成の点眼液(pH7.5)20mLを白色家兎の右眼に点眼後、経時的に房水をサンプリングし、ブナゾシン濃度を測定した。又、コントロールとして上記点眼液からCH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>COONaを除いたものについても同様に実験した。

結果を第5図に示す。

第5図から明らかな如く、20分～30分で本発明の点眼液はコントロールに対して有意差があった。

#### 実験例7 (in vivo)

塩酸ブナゾシン	0.5 g
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> COONa	0.2
グリセリン	2.3
NaOH	適量
滅菌精製水	全 100 mL

上記組成の点眼液(pH7.5)20mLを白色家兎の右眼に点眼後、経時的に血漿中のブナゾシン濃度を測定した。又、コントロールとして上記点眼液からCH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>COONaを除いたものについても同様に実験した。

結果を第6図に示す。

第6図から明らかな如く、本発明の点眼液は房水内（標的部位）のみ薬物濃度を上げて、血漿中は下げる傾向にあり、体内分散がなくて、副作用の心配がないことがわかる。

#### 実施例1

塩酸ブナゾシン	0.5 g
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{COONa}$	0.2
グリセリン	2.3
NaOH	適量 → pH7.5
滅菌精製水	全 100ml

上記組成の点眼剤を調製した。

この点眼剤は $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{COONa}$ を含まないものに比べて、in Vitroでの透過性、点眼後の房水内濃度のいずれも有意に高かった。

#### 実施例2

塩酸ブナゾシン	0.5 g
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{COONa}$	0.24
グリセリン	2.3
NaOH	適量 → pH7.5

NaCl	0.1 g
KCl	0.16
グリセリン	0.6
滅菌精製水	全 100ml

上記組成の点眼剤を調製した。

この点眼剤は $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{COONa}$ 及びリン酸塩を含まないものに比べて、in Vitroでの透過性、点眼後の房水内濃度のいずれも有意に高かった。

#### 実施例5

下記4種類の点眼剤を調製し、その角膜透過定数を求めた。

結果を表3に示す。

#### <点眼剤の調製>

##### 点眼剤-1（本発明品）

塩酸ブナゾシンの添加量を0.1%、カプリル酸ナトリウムの添加量を塩酸ブナゾシンに対して等モルにした以外は実施例4の点眼剤と同様のもの。

##### 点眼剤-2（本発明品）

点眼剤-1からカプリル酸ナトリウムを除

滅菌精製水 全 100ml

上記組成の点眼剤を調製した。

この点眼剤は $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{COONa}$ を含まないものに比べて、in Vitroでの透過性、点眼後の房水内濃度のいずれも有意に高かった。

#### 実施例3

塩酸ブナゾシン	0.5 g
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{SO}_3\text{Na}$	0.26
グリセリン	2.3
NaOH	適量 → pH7.5
滅菌精製水	全 100ml

上記組成の点眼剤を調製した。

この点眼剤は $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{SO}_3\text{Na}$ を含まないものに比べて、in Vitroでの透過性、点眼後の房水内濃度のいずれも有意に高かった。

#### 実施例4

塩酸ブナゾシン	0.5 g
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{COONa}$	0.2
リン酸 1Na	0.2
リン酸 2Na	2.0

いたもの。

#### 点眼剤-3（本発明品）

塩酸ブナゾシンの添加量を0.1%、カプリル酸ナトリウムの添加量を塩酸ブナゾシンに対して等モルにした以外は実施例1の点眼剤と同様のもの。

#### 点眼剤-4（比較品）

点眼剤-3からカプリル酸ナトリウムを除いたもの。

表 3

点眼剤の種類	角膜透過定数 (n=5の平均 ± S.E.)
点眼剤-1	$7.53 \pm 0.29 \text{ cm} \cdot \text{sec}^{-1}$
点眼剤-2	$5.98 \pm 0.29$
点眼剤-3	$8.37 \pm 0.91$
点眼剤-4	$3.49 \pm 0.42$

#### 実施例6

塩酸ブナゾシン	0.05 g
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{COONa}$	0.02

グリセリン 2.3 g  
 NaOH 適量 → pH 7.5  
 滅菌精製水 全 100 mL  
 上記組成の点眼剤を調製した。

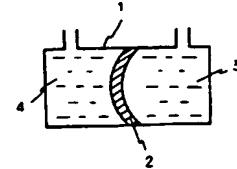
## 4. 図面の簡単な説明

第1図は実験例で用いた *in Vitro* 角膜透過実験に用いた装置の略示断面図、第2図は実験例2の結果を示すグラフ、第3図は実験例3の結果を示すグラフ、第4図は実験例4の結果を示すグラフ、第5図は実験例6の結果を示すグラフ、第6図は実験例7の結果を示すグラフである。

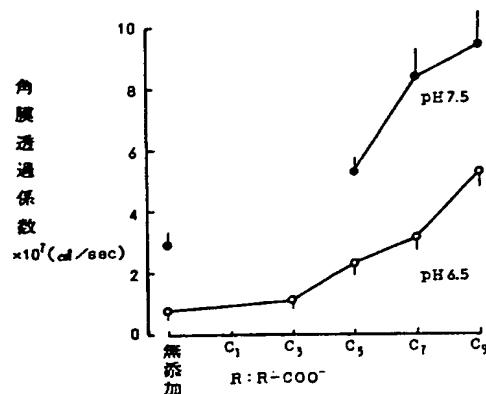
- 1 : セル
- 2 : 摘出角膜（家兔）
- 3 : 人工房水
- 4 : 実験液

出願人代理人 古 谷 銀

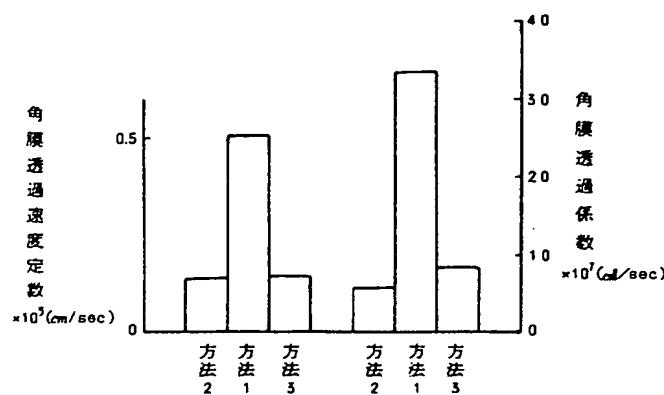
第1図



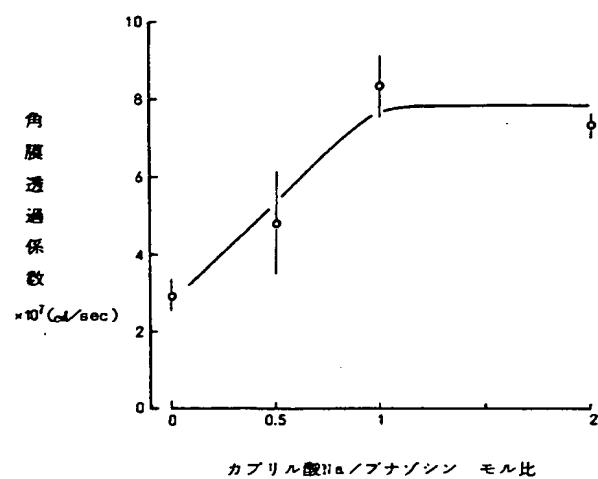
第2図



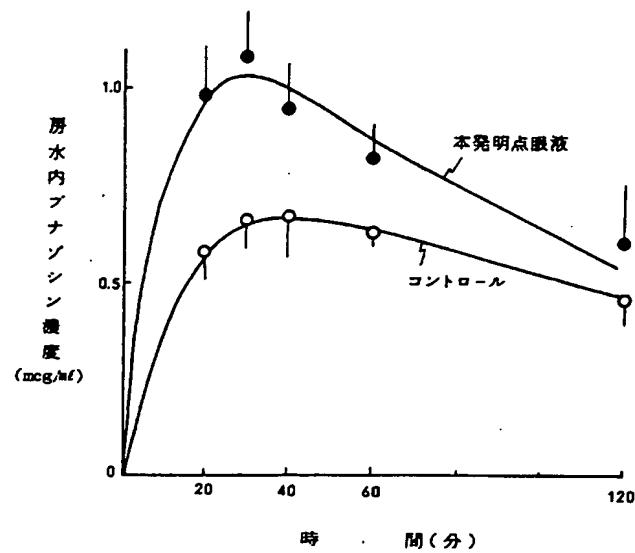
第3図



第4図



第 5 図



第 6 図

